

**Behandlungs- und Forschungszentrum
für seltene entzündlich vermittelte Erkrankungen
des Kindes- und Jugendalters**

Klinik für Kinder und Jugendmedizin (Univ.-Prof. Dr. N. Wagner)

- **Erregerbedingte entzündliche ZNS Erkrankungen:** z.B. SSPE, HSV-Enzephalitis, TORCH-Infektionen (Pseudo-TORCH-Syndrom)

Ansprechpartner: Herr Univ.-Prof. Dr. M. Häusler (s.o.)

- **Pädiatrisch rheumatische Erkrankungen:** Juvenile idiopathische Arthritis, Autoinflammationssyndrome, juveniler systemischer Lupus Erythematoses

Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. N. Wagner (Tel. 0241 80 88700, nwagner@ukaachen.de)

- **Seltene chronisch entzündliche Darmkrankheiten:** z.B. frühmanifeste Formen, Immundefekte, Morbus Behcet

Ansprechpartner: Herr apl. Prof. Dr. T. Wenzl (Tel. 0241 80 89527, twenzl@ukaachen.de)

- **Zystische Fibrose**

Ansprechpartner: Herr PD Dr. K. Tenbrock (Tel. 0241 80 88778, ktenbrock@ukaachen.de)

Inhaltsverzeichnis

1. Kurzfassung	2
2. Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen.....	4
3. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Zentrum für Seltene Entzündliche Pädiatrische Erkrankungen	4
4. Krankenversorgung	7
5. Enge Zusammenarbeit mit Patientenselbsthilfegruppen	8
6. Interdisziplinärer Ansatz - Beteiligte Kliniken und Institute	8

1. KURZFASSUNG

Hintergrund

Das Zentrum für Seltene Erkrankungen Aachen ZSEA wird von verschiedenen Forschungseinrichtungen und Kliniken getragen, die sich mit der Erforschung und Behandlung seltener Erkrankungen beschäftigen. Das hier vorgestellte Zentrum für seltene entzündlich vermittelte Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters gliedert sich in das Gesamtkonstrukt des ZSEA ein.

Indikationen

Das Zentrum konzentriert sich auf Kinder und Jugendliche mit seltenen entzündlichen Erkrankungen. Dazu gehören erreger-bedingte entzündliche ZNS-Erkrankungen wie die SSPE, oder die HSV-Enzephalitis, pädiatrisch-rheumatologische Erkrankungen wie die Juvenile idiopathische Arthritis, Autoinflammationssyndrome und der juvenile systemische Lupus Erythematodes, seltene chronisch entzündliche Darmkrankheiten, wie die frühmanifeste Formen des M.Crohn, Immundefekte, der Morbus Behcet sowie die zystische Fibrose.

Interdisziplinärer Ansatz und Ziele

Die Diagnostik und Behandlung dieser Erkrankungen erfolgt in einem interdisziplinären Ansatz, wobei neben der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin auch mit weiteren Kliniken und Instituten des Uniklinikums Aachen kooperiert wird. Die sind beispielsweise das Institut für Humangenetik, das Institut für Pathologie, das Institut für Neuropathologie, das Labordiagnostische Zentrum, die Klinik für Orthopädie die Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und die Klinik für Nuklearmedizin.

Wesentliches Element der Betreuung sind gemeinsame Konferenzen, Fortbildungsveranstaltungen und Sprechstunden sowie die systematische Erfassung der klinischen Daten in Registern.

Aufgaben des Zentrums für Seltene Pädiatrische Entzündliche Erkrankungen sind die Stellung einer exakten Diagnose, die Entwicklung eines Therapiekonzeptes sowie die Optimierung der weiteren ärztlichen und nicht-ärztlichen Betreuung. Die wichtigsten Ziele sind die Verbesserung der Lebensqualität mit möglichst normalem Wachstum und normaler Entwicklung, die Verzögerung bzw. die Vermeidung des Krankheitsfortschritts sowie die Behandlung von Komplikationen. Für einige pädiatrisch entzündliche Erkrankungen (rheumatische Erkrankungen, Zystische Fibrose, Frühmanifestationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen) gibt es inzwischen leitlinien-basierte Behandlungskonzepte. Für andere ist noch keine ursächliche Therapie möglich. Dennoch können die verschiedenen Symptome symptomatisch pharmakologisch, aber auch mit nicht-pharmakologischen Ansätzen mittels Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie sowie mit anderen Behandlungsformen gelindert werden.

Verknüpfung von Krankenversorgung und Forschung

Die zu den verschiedenen Krankheitsbildern erhobenen Patientendaten werden kontinuierlich und systematisch aufgearbeitet, um Informationen über die klinischen Verläufe zu gewinnen. Die Teilnahme an Beobachtungsstudien, klinischen und wissenschaftlichen Studien wird angeboten.

Verankerung in der Lehre

Erkenntnisse aus der Krankenversorgung und der Forschung werden direkt in die verschiedenen Lehrformate des Modellstudiengangs Medizin an der RWTH Aachen übertragen.

2. ZUSAMMENARBEIT MIT PATIENTENORGANISATIONEN

Das Zentrum sucht den engen Kontakt mit Vereinigungen der Patientenselbsthilfe. Zu der CF-Selbsthilfegruppe in Aachen (Muko.e.V.) besteht bereits ein langjähriger und intensiver Kontakt.

3. KLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN – ZENTRUM FÜR SELTENE ENTZÜNDLICHE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. N. Wagner; Ansprechpartner: Univ.-Prof Dr. Häusler, Prof. Dr. Wenzl, PD Dr. Tenbrock)

Als Klinik der Maximalversorgung bietet die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin alle notwendigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren der Kinder- und Jugendmedizin für ambulante und stationäre Patienten mit selten entzündlichen Erkrankungen an.

Neben der klinisch-pädiatrischen Basisuntersuchung stehen zur weiteren Diagnostik nichtinvasive Methoden wie Lungenfunktionsmessungen und EEG sowie weitere elektrophysiologische Untersuchungen neben strukturell und funktionell bildgebenden Verfahren zur Verfügung (Sonographie, Röntgen, CT, MRT). Zur invasiven Diagnostik stehen Endoskopien (Gastroskopie, Koloskopie, Bronchoskopie, pH-Impedanzmessung), Nervenwasseruntersuchung mit Entzündungsmarkern sowie Gelenkpunktionen bei rheumatischen Erkrankungen zur Verfügung. Zur erweiterten Diagnostik und für akut erkrankte Patienten besteht die Möglichkeit der stationären Aufnahme in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin. Falls erforderlich ist auch eine intensivmedizinische Versorgung möglich. Befundbesprechungen und Verlaufskontrollen finden in den entsprechenden Spezialambulanzen statt.

Wir nehmen mit dem Zentrum für Seltene Entzündliche Erkrankungen im Kindesalter aktiv an verschiedenen internationalen und nationalen Registern und Netzwerken teil (u.a. Biologikaregister im Kindesalter (BIKER), Kinderrheuma-Kerndokumentation, CEData, Mukoviszidose Qualitätsdokumentation) Wir sind ebenso an verschiedenen klinischen Studien beteiligt (u.a. bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, JIA und CF, Phase II und III; Patienten mit nicht eitrigen Infektionen des Nervensystems).

Regelmäßig finden interdisziplinäre Patientenbesprechungen in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin sowie radiologische, neuroradiologische, pathologische und neuropathologische Konferenzen statt. Darüber hinaus finden auf nationaler und europäischer Ebene regelmäßige Treffen zum klinischen Austausch und Besprechung laufender Beobachtungsstudien statt. Klinische Zertifizierungen wie zum Beispiel die Zertifizierung zum Mukoviszidose-Zentrum erfolgen alle 2 Jahre.

Wissenschaftlich ist die Klinik für Kinder-und Jugendmedizin sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene eng eingebunden.

Schwerpunkte sind u.a. Mitarbeit in der Leitlinienkommission der Gesellschaft für Kinder-und Jugendrheumatologie (Prof. Wagner und PD Dr. Tenbrock) der Deutschen und Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie (Prof. Wenzl) und der Gesellschaft für Neuropädiatrie (Prof. Häusler).

Wichtigste Publikationen zu Seltenen entzündlich Pädiatrischen Erkrankungen der letzten 5 Jahre:

1. Heussinger N, Kontopantelis E, Gburek-Augustat J, Jenke A, Vollrath G, Korinthenberg R, Hofstetter P, Meyer S, Brecht I, Kornek B, Herkenrath P, Schimmel M, Wenner K, Häusler M, Lutz S, Karenfort M, Blaschek A, Smitka M, Karch S, Piepkorn M, Rostasy K, Lücke T, Weber P, Trollmann R, Klepper J, Häussler M, Hofmann R, Weissert R, Merkschlager A, Buttman M; for GRACE-MS (German-speaking Research Alliance for ChildrEn with Multiple Sclerosis). Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis. *Ann Neurol.* 2015 Jun;77(6):1076-82.
2. Kleines M, Scheithauer S, Schiefer J, Häusler M. Clinical application of viral cerebrospinal fluid PCR testing for diagnosis of central nervous system disorders: a retrospective 11-year experience. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Nov;80(3):207-15.
3. Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Mader S, Karenfort M, Selch C, Häusler M, Eisenkölbl A, Salandin M, Gruber-Sedlmayr U, Blaschek A, Kraus V, Leiz S, Finsterwalder J, Gotwald T, Kuchukhidze G, Berger T, Reindl M, Rostásy K. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Mar;86(3):265-72.
4. Kretschmer S, Wolf C, König N, Staroske W, Guck J, Häusler M, Luksch H, Nguyen LA, Kim B, Alexopoulou D, Dahl A, Rapp A, Cardoso MC, Shevchenko A, Lee-Kirsch MA. SAMHD1 prevents autoimmunity by maintaining genome stability. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3)
5. Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, Opladen T, Weigt-Usinger K, Stephan S, Smitka M, Leiz S, Kaiser O, Kraus V, van Baalen A, Skopnik H, Hartmann H, Rostasy K, Lücke T, Schara U, Häusler M. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol.* 2013 Mar;28(3):321-31.
6. Ramantani G, Häusler M, Niggemann P, Wessling B, Guttmann H, Mull M, Tenbrock, K, Lee-Kirsch MA. Aicardi-Goutières syndrome and systemic lupus erythematosus (SLE) in a 12-year-old boy with SAMHD1 mutations. *J Child Neurol.* 2011 Nov;26(11):1425-8.
7. Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Häusler M. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Dec;30(12):1561-9.
8. Ramantani G, Kohlhase J, Hertzberg C, Innes AM, Engel K, Hunger S, Borozdin W, Mah JK, Ungerath K, Walkenhorst H, Richardt HH, Buckard J, Bevot A, Siegel C, von Stülpnagel C, Ikonomidou C, Thomas K, Proud V, Niemann F, Wiczorek D, Häusler M, Niggemann P, Baltaci

- V, Conrad K, Lebon P, Lee-Kirsch MA. Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutières syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1469-77.
9. Lehmann S, Tenbrock K, Schradling S, Pikkemaat R, Antink CH, Santos S, Spillner JW, Wagner N, Leonhardt S. Monitoring of lobectomy in cystic fibrosis with electrical impedance tomography - a new diagnostic tool. *Biomed Tech (Berl).* 2014 Dec;59(6):545-8.
 10. Lehmann S, Pfannenstiel C, Friedrichs F, Kröger K, Wagner N, Tenbrock K. Omalizumab: a new treatment option for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2014 Oct;8(5):141-9.
 11. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA, Tenbrock K, Wittkowski H, Jones OY, Kuehn HS, Lee CC, DiMattia MA, Cowen EW, Gonzalez B, Palmer I, DiGiorgio JJ, Biancotto A, Kim H, Tsai WL, Trier AM, Huang Y, Stone DL, Hill S, Kim HJ, St Hilaire C, Gurprasad S, Plass N, Chapelle D, Horkayne-Szakaly I, Foell D, Barysenka A, Candotti F, Holland SM, Hughes JD, Mehmet H, Issekutz AC, Raffeld M, McElwee J, Fontana JR, Minniti CP, Moir S, Kastner DL, Gadina M, Steven AC, Wingfield PT, Brooks SR, Rosenzweig SD, Fleisher TA, Deng Z, Boehm M, Paller AS, Goldbach-Mansky R. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Aug 7;371(6):507-18.
 12. Honke N, Ohl K, Wiener A, Bierwagen J, Peitz J, Di Fiore S, Fischer R, Wagner N, Wüller S, Tenbrock K. The p38-mediated rapid down-regulation of cell surface gp130 expression impairs interleukin-6 signaling in the synovial fluid of juvenile idiopathic arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb;66(2):470-8.
 13. Rauen T, Hedrich CM, Juang YT, Tenbrock K, Tsokos GC. cAMP-responsive element modulator (CREM) α protein induces interleukin 17A expression and mediates epigenetic alterations at the interleukin-17A gene locus in patients with systemic lupus erythematosus. *J Biol Chem.* 2011 Dec 16;286(50):43437-46.
 14. Juang YT, Rauen T, Wang Y, Ichinose K, Benedyk K, Tenbrock K, Tsokos GC. Transcriptional activation of the cAMP-responsive modulator promoter in human T cells is regulated by protein phosphatase 2A-mediated dephosphorylation of SP-1 and reflects disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Biol Chem.* 2011 Jan 21;286(3):1795-801.
 15. Buderus S, Scholz D, Behrens R, Classen M, De Laffolie J, Keller KM, Zimmer KP, Koletzko S; CEDATA-GPGE Study Group. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Feb 20;112(8):121-7.

4. KRANKENVERSORGUNG

Prozessbeschreibung

Anmeldung

Die Terminvereinbarung erfolgt über die Kinderpoliklinik in der Zeit von 08:00-16:00 montags bis donnerstags unter der Telefonnummer +49 241 80 88785. Die Einteilung in die jeweiligen Ambulanzen erfolgt je nach Symptomatik der Patienten.

Die Ambulanztermine finden in der Poliklinik der Klinik für Kinder-und Jugendmedizin (5. Etage, Leitstelle B4) der Uniklinik RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30 in 52074 Aachen statt.

Für eine Anmeldung werden ein Überweisungsschein und eine Krankenkassenkarte benötigt. Wir weisen darauf hin, alle wichtigen Vorbefunde, Berichte und Unterlagen sowie Bilder auf CD/DVD mitzubringen bzw. vorher zur Verfügung zu stellen.

Diagnose unbekannt – Erstvorstellung

Patienten mit v.a. seltene entzündliche Erkrankungen werden je nach Symptomatik in die einzelnen Sprechstunden eingeteilt (Neuropädiatrie, Pädiatrisch-Gastroenterologische Sprechstunde, Pädiatrisch-Rheumatologische Sprechstunde, CF-Ambulanz) Die Patienten werden durch den Hausarzt oder niedergelassenen Kollegen an das Zentrum überwiesen. Hier erfolgt die Basisuntersuchung (z.B. klinisch-pädiatrische Untersuchung, Blutuntersuchung) sowie entsprechende Spezialuntersuchungen (z.B. Sonographie, Endoskopie, neuropsychologische Testung, Lungenfunktionstestungen, Nervenwasseruntersuchung, Kernspintomographie), die entweder bereits eine sichere Diagnosestellung erlauben oder aber die Notwendigkeit ergeben, weitere Fachgebiete zu Rate zu ziehen. Besteht der Verdacht auf einen genetischen Hintergrund der Erkrankung wird dem Betroffenen und der Familie ermöglicht, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen um ggf. eine molekulargenetische Klärung der Diagnose zu ermöglichen. Die Befunde der Patienten werden in regelmäßigen Konferenzen der beteiligten Kliniken und Institute besprochen.

Diagnose bekannt – Zweite Meinung

Nicht selten möchten Patienten überprüfen lassen, ob die auswärts gestellte Diagnose richtig ist, bzw. erweitert werden muss. Hier werden die Befunde gesichtet und nach Bedarf Zusatzuntersuchungen selbst durchgeführt oder beauftragt. Die Befunde werden mit den Partnern im Zentrum diskutiert und es wird die auswärts gestellte Diagnose entweder bestätigt oder revidiert. Es erfolgt dann eine ausführliche Beratung des Betroffenen.

Diagnose bekannt – Verlaufskontrolle

In diesen Fällen werden die verschiedenen Befunde in ihrem Verlauf dokumentiert und es erfolgt eine Einschätzung, ob neben den bisherigen Befunden zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind. Nach Bedarf werden weitergehende Untersuchungen selbst durchgeführt oder in Auftrag gegeben. Die Befunde werden in dem Patientenregister regelmäßig aktualisiert.

Interne Prozesse

Fallkonferenzen

Regelmäßig finden interdisziplinäre Patientenbesprechungen statt. Jeder Fall, der neu aufgenommen wird, wird im Team besprochen. Darüber hinaus werden diejenigen Fälle besprochen, bei denen sich im Verlauf neue Fragen ergeben haben.

Patientenregister

Alle Patienten mit einer CF werden in das nationale CF-Register aufgenommen, alle Patienten mit kindlichem Rheuma in die Kerndokumentation der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, alle Kinder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in das CE-Data-Register. Für Patienten mit SSPE ist ein internationales Register in Vorbereitung. Alle Stammdaten und klinischen Informationen werden pseudonymisiert in einem geschützten Bereich erfaßt.

5. ENGE ZUSAMMENARBEIT MIT PATIENTENSELBSTHILFEGRUPPEN

Das Zentrum sucht den engen Kontakt mit Vereinigungen der Patientenselbsthilfe. Zu der CF-Selbsthilfegruppe in Aachen (Muko-E.v.) besteht bereits ein längerjähriger und intensiver Kontakt. Zum Förderkreis schwerkranker Kinder besteht ebenso ein langjähriger und intensiver Kontakt.

6. INTERDISZIPLINÄRER ANSATZ - BETEILIGTE KLINIKEN UND INSTITUTE

Das **Institut für Humangenetik** (Direktor: Univ.-Prof. Dr. K. Zerres) ist essentiell eingebunden in das Zentrum für Seltene entzündlich-pädiatrische Erkrankungen. Insbesondere im Rahmen der humangenetischen Beratung u.a. bei familiären Fiebersyndromen besteht hier ein sehr enger Austausch. Neben der pädiatrischen Betreuung besteht als interdisziplinäres ambulantes und stationäres Konzept zur Krankheitsbewältigung auch eine Kooperation mit der **Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter** (Univ.-Prof. Dr. Herpertz-Dahlmann).

Ein wesentlicher Bestandteil bei der Diagnostik und Differentialdiagnostik entzündlicher ZNS-Erkrankungen ist die zerebrale und spinale Bildgebung mittels der Magnet-Resonanz-Tomographie, die durch die **Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie** (Univ.-Prof. Dr. M. Wiesmann) geleistet wird. Es besteht hier ein enger Austausch zwischen den Kliniken. Es finden wöchentlich neuroradiologisch-pädiatrische Konferenzen zur Besprechung und Diskussion der neuroradiologischen Bildgebung statt.

Hinsichtlich weiterer Bildgebung besteht eine enge klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit mit der **Klinik für Radiologie** (Univ.-Prof. Dr. Kuhl), insbesondere im Bereich der Diagnostik und Differentialdiagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, der JIA und der CF. Das Leistungsspektrum der Bildgebung umfasst Sonographie, konventionelle Radiologie, NMR, und CT.

Des Weiteren besteht eine enge klinische und wissenschaftliche Kooperation mit dem **Institut für Neuropathologie** (Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Weis). Das Institut für Neuropathologie der Uniklinik RWTH Aachen diagnostiziert und erforscht Krankheiten des Nervensystems und der Skelettmuskulatur und untersucht unter anderem Nerven-, Muskel- und Hautbiopsien sowie Liquor cerebrospinalis (Nervenwasser). Dabei werden histologische, immunhistochemische, elektronenmikroskopische, biochemische, zellbiologische und molekulargenetische Methoden angewendet.

Des Weiteren besteht eine enge klinische und wissenschaftliche Kooperation mit dem **Institut für Pathologie** (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Knüchel-Klein). Das Institut für Pathologie der Uniklinik RWTH Aachen diagnostiziert und erforscht Krankheiten des Gastrointestinaltraktes und untersucht u.a. Darm-Biopsien. Dabei werden histologische, immunhistochemische, elektronenmikroskopische, biochemische, zellbiologische und molekulargenetische Methoden angewendet.